

「テバイン」竝ニ其誘導體及ビ類似體ノ血管作用ト 其化學的構造トノ關係ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

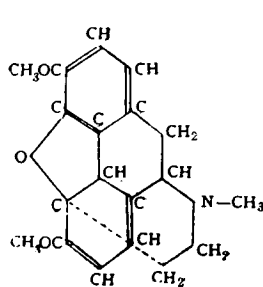
山 内 正

本實驗ニ供セシ物質ハ、「テバイン」、「オキシコダイノン」、「デ、ヒドロオキシコダイノン」(オイコダール)、「ヒドロコタルニン」及ビ「バビナール」ナリ。

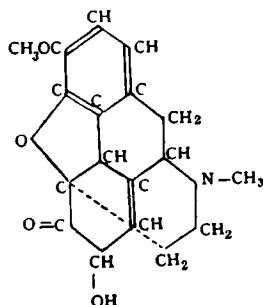
「テバイン」ハ周知ノ如ク阿片中ニ含マルル一種ノ鹽基ニシテ、其化學的構造ハ「モルフィン」、「コダイノン」ニ類似シ、「モルフィン」ヨリ水素二原子少ク、且其水鹽基ノーツヲ「メトオキシール」簇ニテ置換シタルモノナリ。

「オイコダール」ハ初メ Freund 及ビ Speyer¹⁾ ニヨリテ「テバイン」ヨリ分解合製セラレシモノニシテ、其構造ニ據レバ「デ、ヒドロオキシコダイノン」ノ鹽酸鹽ナリ。又「オキシコダイノン」ハ「オイコダール」ノ前身ニシテ、「テバイン」ノ酸化ニ依リテ得ラル。「ヒドロコタルニン」ハ阿片「アルカロイド」ニ屬スル「ナルコチン」ノ分解産物ナル「コタルニン」ノ還元體ニシテ、又直接ニ「ナルコチン」ノ加水分解ニヨリテモ生ズ。尙ホ天然ニ阿片中ニモ含有セラル。而シテ「バビナール」ハ鹽酸「デ、ヒドロオキシコダイノン」ニ 20% ノ比ニ鹽酸「ヒドロコタルニン」ノ配合セルモノナリ。

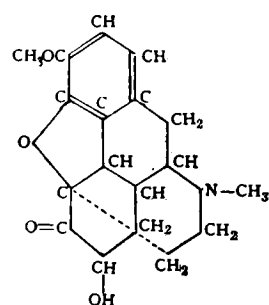
次ニ之等物質ノ化學的構造式ヲ擧ゲ、其相互關係ヲ明ニセント欲ス。



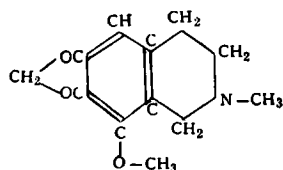
「テバイン」



「オキシコダイノン」



「デ、ヒドロオキシコダイノン」



「ヒドロコタルニン」

由來「モルフィン」簇物質ノ化學的方面ニ於ケル研究ハ、稍々詳細ヲ究メタリト雖、其藥物學的方面ニ於ケル研究ハ、麻醉、鎮痛、呼吸鎮靜作用等主トシテ中樞性作用ノ研究ノ他、其末梢平滑筋臟器ニ對スル研究ニ至リテハ、

未ダ寥々タルノ感無キニ非ズ。殊ニ其血管作用ノ研究ニ於テ然リ。今上記諸物質ノ藥物學的作用ニ關スル文獻ヲ探スルニ、最近奥島教授²⁾、井上³⁾、宇都宮⁴⁾及ビ袁⁵⁾等諸氏ノ研究業績相踵デ表ハレ、從來未ダ研究セラレシコトナキカ、或ハ不充分ナリシ「ディヒドロオキシコデイノン」(以下單ニ「オイコダール」ノ名稱ニテ記載ス)、「バビナール」、「ヒドロコタルニン」及ビ「オキシコデイノン」ノ藥物學の知見ヲ廣メ、殊ニ其中樞性作用ニ就テ究明シ、之等ハ總テ「モルフィン」ト類似セル作用型ヲ有スルコト明トナレリ。然リト雖、尙ホ之ガ血管作用ニ就テ檢索セシ所ナシ。

扱、藥物ノ化學的構造ト其作用トハ密接ナル關係ヲ有シ、其分子中特種ノ原素簇ノ存在ガ、其藥物ノ作用ニ特種ノ影響ヲ與フルコトハ、疑フノ餘地無キ所ニシテ、伊藤氏⁶⁾ハ「デオニン」、「モルフィン」、「コデイン」及ビ「ヘロイン」ノ血管ニ對スル作用ヲ檢シ、「デオニン」ノミハ血管ニ對シ著明ナル擴張作用ヲ呈スルニ、其他ノ物質ニ於テハ、殆ド認ムベキ作用ヲ有セザルカ、或ハ極メテ微弱ナル擴張ヲ呈スルニ過ギズト報ジ、「デオニン」及ビ「コデイン」兩物質ノ如ク、其構造ニ於テ甚ダ相似タル形ヲ有シ、其差僅ニ「エチール」基ノ代リニ、「メチール」基ノ含マルルニ過ギザルニ、其作用ニ斯クモ顯著ナル差異アルヲ示シタリ。又酸化、還元等ノ簡單ナル化學的操作ニ依リ、其作用強度ノ變化ハ勿論、母物質ト全然反對ナル作用ヲ發現スルコトスラ有ルハ既知ノ事實ニシテ、之等酸化及ビ水化ガ、「アルカロイド」ノ藥物學的作用ニ及ボス影響ヲ考察スルニ、一般ニ「アルカロイド」ハ水化ニ依リテ、其作用原「アルカロイド」ニ比シ強大トナリ、又ハ時トシテ反對ナル作用ヲ顯ハシ、酸化ニ依リテ、多クハ其毒性ヲ減弱スルモノノ如シ。

「コタルニン」ノ酸化又ハ還元ト作用トノ關係ニ關シテハ丹波氏⁷⁾ノ研究アリ。氏ニ據レバ、「オキシコタルニン」ハ血管壁ヲ侵襲シテ之ヲ收縮セシムル作用アレドモ、「ヒドロコタルニン」竝ニ「コタルニン」ハ末梢血管ニ對シ殆ド無作用ナリト。

サレド「コタルニン」ノ鹽酸鹽ナル「スチブチチン」ハ、從來止血劑トシテ巷間ニ販賣サレ、且臨牀上ニモ汎ク應用セラレツツアルモノナリ。仍ツテ余ハ「コタルニン」ハ果シテ同氏ノ謂ヘル如ク、血管ニ對シ何等作用ヲ有セザルモノナリヤ否ヤ諸家ノ文獻ニ徵スルニ、Ronsse⁸⁾及ビ Marfori⁹⁾ノ兩氏ハ、「コタルニン」ノ血管收縮説ヲ否認シ、Falk¹⁰⁾モ實驗的ニ「スチブチチン」ニハ直接ノ血管收縮作用ナク、其止血作用ハ呼吸ニ對スル作用ニ續發シテ起ル現象ナラント解説セリ。Fränkel¹¹⁾モ亦之ト同様ナル見解ヲ其著“Arzneimittelsynthese”中ニ記載セリ。サレド Gottschalk¹²⁾ハ、「スチブチチン」ヲ多數例ノ子宮出血ニ用ヒテ良成績ヲ得、氏ハ此止血的作用ヲ「ヒドラチチン」ト同様ニ、血管筋自己ニ對スル興奮作用ニ歸スベキモノナリト主張セリ。之ニ反シ最近ノ加古氏¹³⁾ノ實驗報告ニ據レバ、「コタルニン」ハ家兎耳殻血管ニ於テ明確ナル血管擴張作用ヲ、青蛙後肢血管ニ於テ擴張後收縮作用ヲ、或ハ單ニ收縮作用ノミナ(高濃度ノ場合)呈スルヲ觀タリト。草島氏¹⁴⁾モ亦「コタルニン」ハ血管ニ對シ

テ、收縮作用ヲ示サズ寧ろ擴張ヲ來タスト謂フ。即チ上述ノ如ク「コタルニン」ノ血管作用ニ就テハ、多數ノ者ハ直接ノ血管收縮作用ヲ否定セリト雖、猶ホ血管筋自己ノ刺戟ニ由ル收縮作用、或ハ血管擴張作用ヲ認ムルモノモアリテ、其成績未ダ全ク一致セザルモノノ如シ。

然ラバ「ヒドロコタルニン」ノ作用モ、果シテ丹波氏ノ云ヘルガ如ク然リヤ否ヤ、本物質ノ血管作用ニ關シテハ、未ダ氏以外ノ報告アルヲ見ズ。從テ之ガ追試ノ要ヲ認ムル所以ナリ。「テバイン」ノ血管作用ニ就テモ、余ノ涉獵セシ範圍内ニ於テハ其實験的研究ノ文獻ヲ見ザリキ。

茲ニ於テ余ハ同ジク「テバイン」誘導體ニシテ、單ニ酸化、還元等ノ簡單ナル化學的操作ニ依リ、僅ニ其構造ヲ異ニセル「テバイン」、「オキシコデイノン」及ビ「ディヒドロオキシコデイノン」、並ニ「モルフィン」ノ定型的作用ヲ有ステフ（宇都宮氏）「ヒドロコタルニン」、及ビ之ト「オイコダール」トノ混合物ナル「バビナール」ノ五種ヲ選ビ、之等ガ血管ニ對スル作用ヲ檢索シ、之等ガ血管ニ對シ果シテ如何ナル作用ヲ有スルヤ、特ニ「テバイン」等ノ「モルフィン」誘導體ハ、伊藤氏が「デオニン」ニ於テ認メタルガ如キ擴張作用ヲ有スルヤ、又「ヒドロコタルニン」ハ丹波氏ノ謂ヘルガ如ク無作用ナルヤ否ヤヲ確メ、更ニ進ミテハ之等作用ト其化學的構造トノ關係ニ於テ、酸化、還元等ノ操作ガ其作用ノ上ニ、如何ナル影響ヲ與フルモノナルヤヲ窺ハントセリ。

以下余ノ實驗ニ依リテ得タル成績ヲ逐一記載スベシ。

實驗材料及ビ實驗方法

本實驗ニ使用セシ鹽酸「ディヒドロオキシコデイノン」、鹽酸「オキシコデイノン」、鹽酸「ヒドロコタルニン」及ビ「バビナール」ノ四種ハ武田製藥會社ノ製造ニ係リ、好意ニヨリテ提供セラレタルモノニシテ、「テバイン」ハ Merck 製ノ純結晶ニシテ、余ハ使用ニ際シ鹽酸ニ溶解シテ用ニ供セリ。

余ハ之等各物質ヲ Ringer-Locke 氏液（以下單ニ Locke 氏液ト記ス）ニ溶解セシメ、之ヲ以テ Krawkow-Pissemski 氏法ニ據リテ、家兎耳股血等ヲ室溫程ニ灌流シ、其灌流量ヲ正常 Locke 氏液灌流ニ於ケルモノニ對比シ、夫レガ血管ニ對スル影響ヲ窺ヒタリ。尙ホ又之ガ血管ニ對スル作用本態ヲ檢索セン爲、鹽酸「アドレナリン」、硫酸「アトロピン」及ビ鹽化「バリウム」ヲ適宜灌流或ハ注射セリ。注射ハ「カニウレ」直上ノ「ゴム」管内ニ極徐々ニ爲シタリ。

實驗成績

1. 「テバイン」ノ作用

先づ「テバイン」單獨ノ作用性狀ヲ見ンニ、0.0005% ヨリ以下ノ濃度ノモノヲ灌流スルモ、殆ド認ムベキ作用ナシ。0.0005% ニテハ痕跡狀ノ血管收縮ヲ見ルコトアリ。0.001% ニテハ微弱收縮ヲ現ハシ、自然恢復ノ傾向アリ。0.005% ヨリ高濃度ニ於テハ、弱收縮ノ後擴張傾向ヲ認ム。0.01% 以上0.1% 迄ノ比較的高濃度ノ時ハ、其作

用愈々著明ニシテ、薬液灌流後直ニ滴數ノ減少ヲ來シ、數分後ヨリ漸次増加シ初 Δ 。而シテ之ヲ Locke 氏液ニテ交換洗滌スルニ、多クハ其擴張傾向ニ引續キ4—5分間更ニ滴數ノ増加ヲ示シ、其後正常滴數或ハ夫レ以下ニナルヲ常トス(第一表 A)。

第 一 表

A		B	
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數
5' 10'	82	11' 45'	58
15	82	50	58
20	82	55	58
0.01% 鹽酸「テバイン」		0.05% 硫酸「アトロピン」	
22	72	57	61
24	51	59	74
26	53	12.1	75
28	55	3	76
30	60	5	76
32	63	7	76
ロツク氏液		{0.05% 硫酸「アトロピン」 {0.005% 鹽酸「テバイン」	
34	81	9	70
36	102	11	70
38	103	13	68
40	98	15	66
42	85	17	65
44	78	19	65
46	76	ロツク氏液	
49	75	21	73
52	74	23	75
55	75	25	67
		27	60

即チ「テバイン」ハ其作用甚ダ強カラズト雖、0.001% ヨリ 0.1% ニ至ル迄血管ニ對シテ收縮作用ヲ有スルヲ知ル。而シテ今此收縮作用ノ本態ヲ究ムル爲、0.05% ノ「アトロピン」ヲ以テ前處置シ一定時ノ後、同濃度ノ「アトロピン」ト「テバイン」ヲ含有スル液ヲ灌流スルニ、「アトロピン」前處置無キ場合ト殆ド同程度或ハ僅ニ弱ク收縮作用ヲ現ハス(第一表 B)。

余ハ豫メ當實驗ニ際シ、對照ノ爲メ本研究ニ用ヒラルル「アトロピン」ノ血管ニ對スル作用ヲ檢シタレバ、茲ニ之ヲ摘記シテ以後ノ實驗ニ於ケル考察ノ料ニ資セン。先ヅ 0.05% ノ「アトロピン」ハ血管收縮神經ヲ麻痺セシムルヲフコトハ、山口氏¹⁵⁾ 其他多數ノ學者ニ據リ既ニ認メラレタル事實ナリ。余ノ實驗ニヨリテハ此濃度ノ「アトロピン」ヲ灌流セシニ、殆ド毎常著明ナル擴張作用ヲ示シ、十數滴乃至二十數滴尙ハ強キ時ハ三十滴以上ノ増加ヲ見ルコトサヘアリキ。從來「アトロピン」單獨ニテ血管ニ對シテ斯クモ著明ナル擴張作用ヲ見タリト云フ者ヲ知ラズ。

サレバ余ノ此實驗事實ハ一見奇異ナル感ヲ抱カシム。而シテ此實驗ニ使用セシ「アトロピン」ハ日本製藥會社、鹽野義製藥會社及ビ星製藥會社ノ製品ニシテ、皆略々相似タル成績ヲ示セリ。然ラバ此擴張作用ヲ如何ニ説明スベキヤ。惟フニ本實驗ヲ施行セシハ大部分11月12月頃ノ寒冷ノ時期ナリシカバ、血管ガ刺戟ニ對シ特ニ敏感ナリシ爲メ、生體ヨリ切除後外氣ノ寒冷刺戟ニヨリ其緊張ヲ増強シ、爲ニ夏季等ノ神經ノ弛緩セル時ニ比シ、「アトロピン」ニヨリ殊ニ著明ナル擴張ヲ示シタルモノナランカ。尙ホ當初ノ流出滴數少キ場合ノ方、多クハ其擴張強度ナリシコトモ、又上述ノ緊張状態ト藥物反應トノ關係ヲ一部證左スルモノト云フベシ。而シテ該濃度ノ「アトロピン」灌流ノ場合、果シテ血管收縮神經ガ麻痺サレタルヲ確メタル爲メ、滴數ノ一定スルヲ待テ「アドレナリン」(0.0001%ノモノ0.5cc注入)ヲ作用セシメ、著明ニ其收縮作用アルヲ確メタル後、Locke氏液ニテ之ヲ洗滌シ、0.05%ノ「アトロピン」液ヲ灌流シ一定時ノ後、再ビ同量ノ「アドレナリン」ヲ作用セシメ其作用ヲ檢セシニ、極メテ僅微ナル收縮ヲ呈スルカ、或ハ殆ド作用ヲ呈セザリキ(第二表A)。即チ該濃度ノ「アトロピン」ニヨリテ血管收縮神經ノ麻痺サルルコトヲ確證シ得タリ。尙ホ「アトロピン」ニヨル擴張ノ強度ナル場合ニ於テハ、或ハ血管筋ノ麻痺モ若干之ニ關與スルニ非ズヤト考ヘ、斯カル場合、「アドレナリン」ト同様「バリウム」(0.5%ノモノ1cc注入)ノ作用ヲモ檢セシニ、其作用又幾分減弱セルヲ見タリ(第二表B)。故ニ少クトモ「アトロピン」ニヨリ強度ニ擴張セル時ハ、輕度ノ筋麻痺モ其一因ヲ爲スモノナラン。然レドモ其筋麻痺ハ極輕度ノモノニシテ「アドレナリン」ノ作用ノ發現セザル際ニテモ、「バリウム」ノ血管收縮作用ハ著明ニ現ハルヲ觀察シタリ(第二表A)。

第 二 表

A				B			
經過時間	流出滴數	經過時間	流出滴數	經過時間	流出滴數	經過時間	流出滴數
11° 30' ————	40	12° 13' ————	71	10° 25' ————	83	0.05% 硫酸「アトロピン」	
35 ————	40	15 ————	72	30 ————	83		11° 11' ————
40 ————	40	17 ————	72	35 ————	83		13 ————
0.0001% 鹽酸「アトロピン」 0.5 cc 注入		19 ————	72	0.5% 鹽化「バリウム」 1 cc 注入			15 ————
41.5 ————	38	0.0001% 鹽酸「アドレナ リン」0.5 cc 注入		37 ————	33		17 ————
43 ————	13			39 ————	16		19 ————
44.5 ————	11	21 ————	58	41 ————	15	0.5% 鹽化「バリウム」 1 cc 注入	21 ————
47 ————	13	23 ————	67	43 ————	19		23 ————
49 ————	16	25 ————	72	45 ————	24		25 ————
51 ————	20	27 ————	72	47 ————	28		27 ————
53 ————	25	0.5% 鹽化「バリウム」 1 cc 注入		49 ————	37		29 ————
55 ————	27			51 ————	47		31 ————
57 ————	29	29 ————	35	53 ————	52		33 ————
59 ————	31	31 ————	34	55 ————	60		35 ————
12° 1' ————	34	33 ————	39	57 ————	67		
3 ————	36	35 ————	44	59 ————	75		
5 ————	38	37 ————	48	11° 1' ————	86		
7 ————	40	39 ————	51	3 ————	92		
0.05% 硫酸「アトロピン」		41 ————	55	5 ————	102		
		43 ————	60	7 ————	102		
9 ————	49			9 ————	103		
11 ————	71						

扱、0.05%ノ「アトロピン」ハ血管ニ對シ以上ノ如キ擴張作用ヲ有スル故、藥液ニ依ル收縮作用ガ血管收縮神經ノ刺戟ニ因リテ起リシモノナリヤ否ヲ決定スル爲ニ、余ハ該濃度ノ「アトロピン」ヲ以テ後處置スルコトヲ止メ、專ラ前處置ニ依ルコトトセリ。何トナレバ「アトロピン」ノ後處置ニ依リ其收縮ガ緩解セララルモ、之藥液ニテ刺戟サレタル血管收縮神經ガ、「アトロピン」ニ因リテ麻痺サレ其結果緩解サレシモノナリヤ、或ハ他ノ原因ニヨリ收縮セル時ニ、「アトロピン」單獨ノ擴張作用ガ現ハレタルモノナリヤ、判然識別シ難キヲ見タレバナリ。又前處置ニ依ル場合モ、藥液ニ必ズ同濃度ノ「アトロピン」ヲ含有セシメ、決シテ單獨ノ藥液ノミヲ流サザリキ。何トナレバ同濃度ノ「アトロピン」ト同時ニ可檢物質ヲ含有スル藥液ニ依リ收縮ヲ呈シタル場合ハ、血管收縮神經ノ麻痺ハ明ニ持續セルヲ以テ、之ヲ全ク或ハ大部分筋ノ刺戟作用ニ歸セシメ得ルナリ。現ニ「アトロピン」ガ作用シツツアルニモ關ラズ此「アトロピン」ノ擴張作用ニ打勝テ血管ヲ收縮セシムルモノハ、血管筋自己ヲ刺戟セシムル物質ノ他ニ無キナリ。

次に余ハ血管擴張神經ヲ麻痺セシムルヲ「アトロピン」ノ稀薄濃度、例ヘバ0.0001—0.0002%ヲ以テ血管ヲ灌流セシムルニ、矢張擴張作用ヲ示シタリ。即チ0.0001%ニテハ外觀上殆ド認めベキ作用無キコトアレドモ、多クノ場合微ニ一時的擴張ヲ呈セリ。0.0002%ニ於テハ明ニ擴張ヲ示シ數滴乃至十數滴ノ増加ヲ來スヲ常トセリ。斯ク稀薄「アトロピン」液モ亦擴張作用ヲ有スル故、可檢物ノ擴張作用ガ血管擴張神經ノ刺戟ニ因リシモノナリヤヲ見ルニハ、該濃度ノ「アトロピン」ヲ以テ後處置スルニヨリテ、之ヲ檢スルコト能ハザリシヲ以テ、專ラ其前處置ニ依ルコトトセリ。此他擴張作用ノ本態研究ニハ「アドレナリン」及ビ「バリウム」ノ如キ他藥物ノ作用トノ關係ヲモ檢セシハ勿論ナリ。

上述セシガ如ク、余ノ行ヒタル季節及ビ實驗材料ニ於テ「アトロピン」ガ夫レ自身ニテ既ニ血管ニ擴張的ニ作用セシコトハ、藥物ノ血管作用ヲ分析スルニ於テ甚ダ不便ヲ感セシ所ニシテ、「アトロピン」自身ガ血管ノ口徑ニ對シテ影響ナキ場合ノ如ク闡明ナル成績ヲ得ル能ハザルハ勿論ナリ。然レドモ以上ノ如キ注意ノ下ニ觀察スルコトニヨリ、本業績ニ於テ推定セシ程度ノ結論ハ爲シ得ルモノト思考ス。

以上ノ實驗ニ據レバ、「テバイン」ハ末梢血管ニ對シ、稀薄液ヨリ濃厚液ニ至ル迄毎常著明ナル收縮作用ヲ示セドモ、數分ノ後擴張傾向ヲ示ス。而シテ此收縮ハ0.05%ノ「アトロピン」ノ前處置ニヨリ殆ド影響セララルルコトナキヨリ考フレバ、主トシテ筋刺戟ニ因ルモノナラン。

2. 「オキシコデイン」ノ作用

本劑0.0005%ニ於テハ多クノ場合認めベキ作用ナシ。時トシテ痕跡狀擴張ヲ見ルコトアリ。0.001%ニテハ每常弱キ擴張作用ヲ示シ、濃度ヲ高メ0.01—0.05%ニ至レバ、其作用益々顯著トナリ、0.1%ニ於テ其作用甚ダ強シ(第三表A)。而シテ此擴張ハLocke氏液ニテ洗滌スレバ、大部分恢復ス。サレド濃厚液ノ場合ハ一般ニ恢復シ難シ。

今0.0001%ノ「アトロピン」ヲ流シ、一定時ノ後「オキシコデイン」ノ稀薄液(例ヘバ0.001%)ヲ交換灌流スルニ、殆ド其擴張作用ヲ認ムルコト能ハズ。サレド「オキシコデイン」ノ灌流中ニ「アドレナリン」(0.0001%ノモノ0.5cc)ヲ注入シテ檢スルニ、顯著ナル收縮作用ヲ呈ス(第三表B)。0.01%又ハ0.05%ヨリ濃厚ナル場合ニハ該濃度ノ「アトロピン」ノ前處置後ト雖、依然トシテ其擴張作用ヲ現ハス(前處置ノ無キ場合ヨリ幾分弱キカ)。

此擴張ノトキ「アドレナリン」ノ作用ヲ檢スルニ、其固有作用甚ダシク減弱サル、**「バリウム」**(0.5%ノモノ1cc注入)ノ作用亦同シク弱キヲ見ル(第三表C)。而シテ藥液ノ濃厚ナル場合程、此「アドレナリン」及ビ**「バリウム」**ノ作用ノ減弱度強ク、殆ド作用ノ發現セザルコトサヘアリ。

第 三 表

A		B		C	
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數
12° 15'	44	2° 40'	107	3° 15'	57
20	44	45	107	20	57
25	44	50	107	25	57
0.001% 鹽酸「オキシコチニン」		0.0001% 硫酸「アトロピン」		0.0002% 硫酸「アトロピン」	
27	45	52	110	27	59
29	50	54	108	29	75
31	54	56	108	31	75
33	58	58	109	33	73
35	60	3° 0	108	35	73
37	61	2	108	37	72
ロツク氏液		0.001% 鹽酸「オキシコチニン」		0.01% 鹽酸「オキシコチニン」	
39	62	4	106	39	74
41	61	6	109	41	83
43	60	8	109	43	95
45	58	10	109	45	100
47	53	12	108	47	101
49	53	14	109	49	103
51	53	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」 0.5 cc 注入		0.0001% 鹽酸「アドレナリン」 0.5 cc 注入	
53	50	16	36	51	90
55	49	18	12	53	104
57	48	20	8	55	107
59	47	22	16	57	107
		24	32	59	108
		26	64	0.5% 鹽化「バリウム」1 cc 注入	
		28	72	4° 1'	93
		30	90	3	110
		32	95	5	112
		34	97	7	112
		36	101	9	112
		38	102	11	112
				ロツク氏液	
				13	113
				15	113
				17	114
				19	114

以上ノ實驗ヨリ觀ルニ、「オキシコデイン」ハ稀薄液ヨリ濃厚液ニ至ル迄、毎常擴張作用ヲ示ス。而シテ其擴張ハ稀薄液ノ場合ハ、稀薄「アトロピン」液ニテ除去サレ、且「アドレナリン」モ著明ナル作用ヲ現ハスヨリ考フレバ、此擴張作用ハ血管擴張神經ノ刺戟ニ基因スルモノト云フベク、濃厚液ノ場合ハ該「アトロピン」液ニテ其作用何等障礙サルルコトナク、「アドレナリン」ノ作用ハ勿論「バリウム」ノ作用モ甚ダシク減弱セラルルヨリ、此作用ハ血管筋麻痺ニ因スルモノト考フベキモノナラン。

3. 「オイコダール」ノ作用

「オイコダール」0.0001—0.0005%ニテハ痕跡狀擴張乃至極微弱ナル擴張ヲ見ル。0.001—0.005%ノ濃度ニテハ初メ微弱擴張ヲ呈シ、後收縮傾向ヲ帶ブ。尙ホ斯カル稀薄濃度ニ於テハ時トシテ認ムベキ作用ナキコトモアリ。0.01%ニテハ其擴張作用稍々著明ナリ(第四表A)。0.05—0.1%ノ如キ濃厚液ニテハ多クハ著明ナル擴張作用ヲ呈スレドモ、標本ニヨリテハ輕微擴張後收縮傾向乃至微弱收縮ヲ呈スルモノ、或ハ初メヨリ弱收縮ノミヲ營ムモノモアリ。

第 四 表

A		B		C	
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數
11° 20'	55			5° 10'	65
25	55	5. 25'	40	15	65
30	55	30	40	20	65
0.01% 鹽酸「オイコダール」		35	40	0.0001% 硫酸「アトロピン」	
32	55			22	67
34	65	0.05 鹽酸「オイコダール」		24	65
36	70	37	67	26	65
38	67	39	87	28	66
40	65	41	86	30	66
ロツク氏液		43	85	32	67
42	64	45	85	0.1% 鹽酸「オイコダール」	
44	63	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」		34	70
46	61	0.5 cc 注入		36	60
48	57	47	48	38	61
50	54	48.5	42	40	62
52	54	50	41	42	63
0.0002% 硫酸「アトロピン」		51	56	44	65
54	54	53	87	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」	
56	67	55	90	0.5 cc 注入	
58	65	57	92	46.5	24
12° 0	60			48	13
2	56			49	13
4	56			50	12
0.01% 鹽酸「オイコダール」				52	12
6	55			54	10
8	60			56	10
10	60			6° 4'	12
12	60			12	30
14	59			17	40
16	58			20	46
0.0001% 鹽酸「アドレナリン」				30	52
0.5 cc 注入					
18	30				
19.5	31				
21	38				
23	45				
25	56				
27	58				

次ニ此「オイコダール」ノ擴張作用ハ何ニ基因スルモノナルカヲ檢セン爲、稀薄「アトロピン」液ヲ流シ、其後「オイコダール」(例ヘバ0.01%)ヲ交換灌流セシムルニ、其作用發現セザルカ、發現スルモ其強度前處置ナキモノニ比シ多少減弱セリ。而シテ此際「アドレナリン」ノ作用著明ナリ(第四表A及B)。又「アトロピン」0.05%ノ前處置後「オイコダール」0.05%或ハ0.1%等ノ濃厚液ニ於テ起ル收縮作用ヲ現ハサズ。此時ハ勿論「アドレナリン」ノ作用モ殆ド消失セリ。(第五表A)。然レドモ「バリウム」ハ尙ホ收縮作用ヲ呈ス。又濃厚時稀薄「アトロピン」液ノ前處置ニヨリ擴張作用起ラズ單ニ微弱收縮ノミ起ルコトモアリ(第四表C)。

余ハ更ニ注射法ニヨリテ「オイコダール」ノ作用ヲ檢索セリ。即チLocke氏液ヲ流シ、滴數一定セル時5%ノ「オイコダール」液0.5—1ccヲ注射シ血管ノ擴張スルヲ見タリ。此擴張ノトキ「アドレナリン」ノ作用ヲ檢スルニ、著明ナル收縮作用アリタリ。又0.0002%ノ「アトロピン」液ヲ流シ、之ニ上記ノ如キ量ノ「オイコダール」ヲ注射シテ檢スルニ矢張擴張作用ヲ呈ス。サレド其作用前處置ナキ時ヨリ弱シ(第五表B)。即チ「オイコダール」ハ注射ニヨリテモ、血管ニ於テ擴張作用ヲ有スルコトヲ證明セラレ、且其擴張ハ多少ナリトモ稀薄「アトロピン」液ニヨリ除去セラレルモノナルコトヲ知リタリ。

第 五 表

A		B				
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數	
5° 40'	82	6° 45'	53	0.0002% 硫酸「アトロピン」		
45	82	50	53		57	44
50	82	55	53		59	55
0.05% 硫酸「アトロピン」		5% 鹽酸「オイコダール」0.5cc注入		8° 1'	55	
52	96	56.5	49		3	55
54	99	58	62		5	55
56	101	59.5	67		7	55
58	101	7° 1'	67	5% 鹽酸「オイコダール」0.5cc注入		
6° 0	101	3	66		8.5	50
{0.05% 硫酸「アトロピン」		5	66		10	54
{0.05% 鹽酸「オイコダール」		7	65		12	60
2	102	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」			14	60
4	102	0.5 cc 注入			16	61
6	101	10	31		18	61
8	102	11	8		20	61
10	102	12.5	6			
0.001% 鹽酸「アドレナリン」		14	6	ロツク氏液		
0.5 cc 注入		15.5	7		22	61
12	100	17	8		24	61
14	102	20	10		26	61
16	102	25	15			
0.5% 鹽化「バリウム」1cc注入		30	19	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」		
18	53	35	28	0.5 cc 注入		
20	74	40	34		27	41
22	90	45	41		28	9
24	96	50	42		30	10
26	100	55	42		32	12
28	102				34	14

以上ノ實驗成績ヨリ考フルニ、「オイコダール」ハ血管ニ對シ一般ニ擴張作用ヲ示シ、其作用ハ濃厚液ノモノ概シテ強シ、而シテ多クノ場合其擴張作用ノ後收縮傾向或ハ微弱收縮ヲ伴フ。猶ホ濃厚液ニテ初メヨリ微弱收縮ノミヲ呈スルコトモアリ。而シテ此擴張作用ハ稀薄「アトロピン」液ニテ減弱乃至除去セラレ「アドレナリン」ノ作用ヲ何等減弱セシメザルヨリ、此擴張ハ血管擴張神經ノ刺戟ニ因ルモノナリト謂フベク、微弱收縮作用ハ0.05%ノ「アトロピン」ニテ除去セラルルヨリ、之ハ血管收縮神經ノ刺戟ニ因ルモノナリト解スベシ。

斯ク本劑ニヨリ擴張作用ノ他、擴張後收縮作用、或ハ收縮作用等多様ナル作用ヲ發現スルハ、如何ナル理由ニ基クモノナルカ。察スルニ本物質ハ血管擴張神經及ビ血管收縮神經ノ兩者ニ對スル作用ヲ有シ、毒液濃度ト毒ニ對スル標本ノ感受性ノ如何ニ依リ斯カル複雑ナル作用ヲ現ハスモノナランカ。

4. 「ヒドロコタルニン」ノ作用

0.0005%ノ如キ稀薄液ニテ既ニ強度ノ收縮作用アリ。0.001—0.005%ニ於テモ著明ナル收縮作用ヲ呈ス（第六表A）。然ルニ濃度0.01—0.05%ニ達スレバ、該收縮ハ反ツテ減弱シ、擴張作用ヲ伴ヒ來ル。而シテ其收縮作用ハ濃度ノ増スニ從ヒ減弱シ、擴張作用ハ反對ニ強クナリ、標本ニヨリテハ0.05%ニテ初メヨリ著明ナル擴張ノミヲ呈スルコトアリ。0.1%ニテハ殆ド毎常著明ノ擴張ヲ示ス（第六表A）。而シテ之等「ヒドロコタルニン」ノ作用ハLocke氏液ニテ交換洗滌スレバ殆ド完全ニ復歸スレドモ、時トシテ其恢復一定度ニ停ルコトアリ。

今0.05%ノ「アトロピン」液ヲ以テ前處置シ、「ヒドロコタルニン」（例ヘバ0.01%）ヲ灌流シテ其收縮ノ有無ヲ檢セシニ、依然トシテ收縮次テ擴張ヲ呈スルヲ見タリ（第六表B）。又0.1%ノ如キ濃厚液ニテ著明ニ擴張セル時、「アドレナリン」ノ作用ヲ檢セシニ、殆ド其作用ヲ發現セズ、「バリウム」モ亦固有ノ收縮作用ヲ殆ド起サザリキ（第六表A）。

由是觀之、「ヒドロコタルニン」ハ末梢血管ニ對シ、一般ニ收縮作用ヲ示シ、中等濃度以上ニテハ之ニ擴張作用ヲ添加シ、濃厚液ニテハ遂ニ擴張ノミヲ呈スルニ至ル。而シテ其收縮作用ハ濃厚液ニ於テ弱ク、稀薄ノモノニ於テ反ツテ強ク、且純ニシテ擴張作用ヲ伴ハズ。而シテ其收縮作用ハ、「アトロピン」ニヨリテ何等影響セラルルコトナキヨリ、之ヲ筋ノ刺戟作用ニ歸スベク、大量時ノ擴張ハ「アドレナリン」及ビ「バリウム」ノ作用障礙セラルルヨリ、之ヲ筋麻痺ニ歸スベキモノナラン。

余ノ得タル此成績ハ丹波氏ノ夫レト相違スルモノナリ。即チ氏ノ實驗ニ依レバ、血管ニ對シ「ヒドロコタルニン」及ビ「コタルニン」ハ何等著明ナル作用ヲ現ハサズ、唯「オキシコタルニン」ノミ收縮作用ヲ示スナリ。余ハ「コタルニン」及ビ「オキシコタルニン」ノ作用ヲ檢シ得ザリシ爲、「コタルニン」ハ丹波氏ノ云ヘルガ如ク果シテ血管ニ

對シテ作用ヲ有セザルヤ否ヤヲ斷言シ得ズ。サレド今同氏ノ此成績ヲ借リテ云ヘバ、「ヒドロコタルニン」ノ作用ハ「オキシコタルニン」ガ水化サレシ爲、其毒性ヲ高メ、茲ニ筋作用ヲ發現シタルモノナラント解セラル。

第 六 表

A		B	
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數
11° 25' _____	49	0.1% 鹽酸「ヒドロコタルニン」	3° 30' _____ 80
30 _____	49	27 _____	35 _____ 80
35 _____	49	29 _____	40 _____ 80
0.005% 鹽酸「ヒドロコタルニン」		31 _____	0.05% 硫酸「アトロピン」
37 _____	41	33 _____	42 _____ 81
39 _____	42	35 _____	44 _____ 84
41 _____	43	37 _____	46 _____ 95
42 _____	43	0.0001% 鹽酸「アドレナリン」	48 _____ 104
43 _____	41	0.5 cc 注入	50 _____ 108
44 _____	40	39 _____	52 _____ 108
45 _____	39	40.5 _____	54 _____ 109
47 _____	37	42 _____	{0.05% 硫酸「アトロピン」
ロツク氏液		44 _____	{0.0005% 鹽酸「ヒドロコタルニン」
49 _____	37	45 _____	56 _____ 92
51 _____	38	0.5% 鹽化「バリウム」 1 cc 注入	58 _____ 81
53 _____	40	47 _____	4° 0 _____ 76
55 _____	42	49 _____	2 _____ 78
12° 0 _____	45	51 _____	4 _____ 78
5 _____	47	53 _____	ロツク氏液
10 _____	47		6 _____ 85
15 _____	48		8 _____ 115
20 _____	49		10 _____ 125
25 _____	49		

5. 「バピナール」ノ作用

0.00005% 以下ノ濃度ニテハ何等認ムベキ作用ナシ。0.0001% ニ於テ初メテ痕跡狀或ハ極微弱ナル收縮ヲ起ス。0.0005% ニテ其作用稍々著明ニシテ、0.001—0.01% ノ濃度ヨリハ愈々顯著ナリ（第七表A）。而シテ之ヲ Locke 氏液ニテ洗滌スレバ、多クノ場合殆ド完全ニ復ス。0.05—0.1% 或ハ之以上ノ濃度ニ於テハ、其收縮作用反ツテ漸次減弱シ、Locke 氏液ニテ洗滌スルモ容易ニ恢復セズ。0.1% ニ於テ弱收縮後自然ニ緩解擴張スルコトアルヲ見タリ。

今 0.05% 「アトロピン」ヲ前處置シ、其後著明ナル收縮作用ヲ呈スル濃度ノ「バピナール」（例ヘバ 0.01%、0.0005% 等）ヲ灌流シ、其作用ヲ見ルニ依然トシテ收縮作用起リ、該「アトロピン」液ニテ收縮作用毫モ除去セララルコトナシ（第七表B）。又濃厚液ニテ收縮後自然緩解セル時、「アドレナリン」ノ作用ヲ檢セシニ、殆ド作用ヲ呈セズ、「バリウム」モ亦其作用ヲ示スコト弱カリキ（第七表C）。

第 七 表

A		B		C	
経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數	経過時間	流出滴數
1° 15' ———	108	2° 55' ———	63	11° 50' ———	88
20 ———	108	3° 0 ———	63	55 ———	88
25 ———	108	5 ———	63	12° 0 ———	88
0.01%「バビナール」		0.05% 硫酸「アトロピン」		0.1%「バビナール」	
27 ———	87	7 ———	75	2 ———	80
29 ———	73	9 ———	90	4 ———	83
31 ———	66	11 ———	94	6 ———	88
33 ———	64	13 ———	96	8 ———	91
35 ———	62	15 ———	96	10 ———	94
37 ———	62	17 ———	96	12 ———	95
ロツク氏液		{0.05% 硫酸「アトロピン」 0.01%「バビナール」		0.0001% 鹽酸「アドレナリン」 0.5 cc 注入	
39 ———	69	19 ———	54	17 ———	59
41 ———	78	21 ———	43	18.5 ———	74
43 ———	82	23 ———	43	20 ———	94
45 ———	92	25 ———	45	22 ———	97
47 ———	93	27 ———	45	24 ———	100
49 ———	94	29 ———	46	0.5% 鹽化「バリウム」1 cc 注入	
51 ———	95	ロツク氏液		26 ———	64
53 ———	95	31 ———	48	28 ———	68
		33 ———	70	30 ———	71
		35 ———	74	32 ———	92
		37 ———	76	34 ———	98
		39 ———	78	36 ———	100
		41 ———	84		
		43 ———	84		
		45 ———	85		

上記ノ實驗成績ヨリ觀察スルニ、「バビナール」ハ稀薄液ヨリ濃厚液ニ至ルマデ、毎常收縮作用ヲ示ス。其作用強度ハ濃度ニ依リ區別シ難シ。サレド濃厚液ニ於テハ其作用漸次減弱スルヲ見ル。而シテ此收縮作用ハ、「アトロピン」ニヨリ毫モ除去セラレザルヨリ考フレバ、之筋自己ノ刺戟作用ト看做スベキモノナラン。又濃厚液ノ場合收縮強度ノ漸次減弱スルハ、筋刺戟ヨリ其麻痺ニ移行スルニ因スルモノナラン。收縮後自然緩解ノ例ハ、之ヲ立證スルニ足ル好適例ニシテ、此際「アドレナリン」及ビ「バリウム」ノ作用殆ド無キヨリ見ルモ、正シク是レ筋ノ麻痺ナリ。

要スルニ「バビナール」ノ血管作用ハ「ヒドロコタルニン」ノ夫レト殆ド全ク同一ナル

ヲ見ル。即チ「バピナール」中等濃度迄ニ起ル收縮作用ハ其中ニ含有スル量ノ「ヒドロコタルニン」單獨ノ作用ト大差ナク、其際「バピナール」成分中ノ大部分ヲ占ムル「オイコダール」ノ擴張作用ハ夫レニ被ハレテ現ハレザルモノノ如シ。サレド「バピナール」ノ濃厚液ニ於ケル擴張作用ハ、「ヒドロコタルニン」ノミノ作用ト見ルヨリハ、寧ロ兩成分ノ作用ノ合併シタルガ如キ觀アリ。而シテ此際兩者ハ共ニ筋自己ヲ犯シテ、遂ニ之ヲ麻痺セシムルモノナラン。

總括及ビ考察

1. 「テバイン」ハ家兎耳殻血管ニ對シ、稀薄液ヨリ濃厚液ニ至ル迄毎常著明ナル收縮作用ヲ示シ、收縮後擴張傾向ヲ有ス。而シテ該收縮ハ主トシテ血管筋自己ノ刺戟ニ基因スルモノノ如シ。

2. 「オキシコデイノン」ハ末梢血管ニ對シ、全然擴張作用ノミヲ呈ス。而シテ其稀薄液ノ場合ハ血管擴張神經ノ刺戟ニ、濃厚液ノ場合ハ血管筋麻痺ニ因ルモノナラン。即チ「テバイン」ノ酸化ニ依リ、母物質ノ收縮作用ニ反對ナル擴張作用ノ顯著トナリタルモノカ。

3. 「オイコダール」ハ血管ニ對シ一般ニ擴張作用ヲ示ス。其作用強度ハ濃厚液ノモノ強シ。尙ホ此擴張作用ノ後收縮傾向或ハ微弱收縮ヲ伴フモノ多シ。又濃厚液ニ於テハ初メヨリ微弱收縮ノミヲ呈スルコトモアリ。而シテ此擴張ハ血管擴張神經ノ刺戟ニ、收縮ハ血管收縮神經ノ刺戟ニ歸スベキモノト考ヘラル。即チ「オキシコデイノン」ノ水化ニヨリ血管擴張神經刺戟ニヨル擴張作用ノ他、血管收縮神經ノ刺戟ニヨル收縮ヲ誘發セシモノナルベク、「テバイン」ヨリ「オキシコデイノン」ニ、「オキシコデイノン」ヨリ「オイコダール」ニ順次化學的操作ノ加ハルニ從ヒ、筋作用ヨリ神經性作用ノ方顯著トナルヲ見ル。

4. 「ヒドロコタルニン」ハ末梢血管ニ對シ、一般ニ收縮作用ヲ示シ、中等量以上ニ於テハ之ニ擴張作用ヲ隨伴シ、濃厚液ニテハ遂ニ擴張作用ノミヲ現ハスニ至ル。其收縮作用ハ筋刺戟ニ、擴張作用ハ筋麻痺ニ歸スベキモノノ如シ。

5. 「バピナール」ハ血管ニ對シ、一般ニ收縮作用ヲ示ス。其強度ハ濃度ニヨリテ判然タル區別ヲ爲シ得ズト雖、一定度以上ノ濃厚液ノ作用ハ概シテ減弱セルヲ見ル。而シテ此收縮ハ筋刺戟作用ニ因ルモノナルベク、濃厚液ニ於テハ其麻痺ヲ惹起スルモノ

ノ如シ。即チ「バビナール」ノ作用ハ其成分タル「ヒドロコタルニン」ノ作用ト略々同様ニシテ、其主成分ナル「オイコダール」ノ作用ハ、少クトモ稀薄液ニ於テハ、「ヒドロコタルニン」ノ作用ニ被ハレテ發現セズ、濃厚液ニ於テハ夫レト合併シテ現ハルルガ如シ。

要之、藥物學的類似簇ニシテ、中樞的作用ニ於テ相似タル物質ニテモ、其化學的構造ノ僅ナル相違ニ依リ、斯クモ異リタル成績ヲ得タルハ注目ニ價スルモノナルベシ。

(15. 7. 3. 受稿)

文 獻

- 1) Freund u Speyer, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 380. 2) 奥島, 岡山醫學會雜誌, 第425號, 612頁, 大正14年. 3) 井上, 臨牀醫學, 第9號, 1095頁, 第13年. 4) 宇都宮, 岡山醫學會雜誌, 第422號, 336頁, 大正14年. 5) 袁, 日本藥物學雜誌, 第1卷, 227頁, 大正14年. 6) 伊藤, 京都醫學會雜誌, 第19卷, 220頁, 大正11年. 7) 丹波, 京都醫學會雜誌, 第18卷, 第4號, 大正10年. 8) Ronsse, zit. nach Heffter, Handbuch d. Pharmakol. Bd. 2, H. 2 (1924) S. 1027; Arch. intern. de pharmacod. Vol. 4, S. 207, 1898. 9) Marfori, Arch. ital. de biol. 1897, fasc. 2, zit. nach S. Fränkel, Arzneimittelsynthese 5 Aufl. S. 430. 10) Falk, Therap. Monatsh. 1896. S. 28. 11) Fränkel, Die Arzneimittelsynthese. 5 Aufl. S. 430. 12) Gottschalk, Therap. Monatsh. 1895, P. 646. 13) 加古, 日本藥物學雜誌, 第1卷, 164頁, 大正14年. 14) 革島, 京都醫學會雜誌, 第12卷, 第1號, 大正4年. 15) 山口, 日新醫學, 第11卷, 997頁, 1921—1922.

*Kurze Inhaltsangabe.***Über die Gefässwirkung des Thebains, seiner Derivate und seiner
verwandten Substanzen, unter Berücksichtigung des
Zusammenhanges mit ihrer chemischen
Konstruktion.**

Von Dr. Masashi Yamauchi.

*Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama.
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima.)*

Eingegangen am 3. Juli 1926.

In Bezug auf ihre Gefässwirkung wurden die folgenden Substanzen untersucht: Thebain, Oxykodeinon und Dihydroxykodeinon (Eukodal), die 2 letzteren werden aus Thebain abgeleitet, Hydrokotarnin, welches nach Utsunomiya typische Wirkungen des Morphins besitzen soll, sowie Pavinal, das aus 80% Eukodal und 20% Hydrokotarnin besteht.

Von der Wirkung des Thebains und des Hydrokotarnins auf die peripheren Gefässe ist bisher sehr wenig bekannt, und von der der anderen Substanzen ist noch keine Berichte vorhanden, obwohl die Wirkung auf das Zentralnervensystem vielfach aufgeklärt wurde. Deshalb stellte der Verfasser diese Untersuchungen an den Krawkow-Pissemski'schen Kaninchenohrpräparaten, um zu sehen, ob diese Thebainderivate, wie Ito schon bei dem Dionin bestätigt hat, eine vasodilatatorische Wirkung entfalten, ferner ob das Hydrokotarnin, wie Tamba's Befund lautet, wirkungslos ist, schliesslich, welche Einflüsse die Verschiebungen in der chemischen Konstruktion auf ihre Gefässwirkung ausüben.

Die Versuchsergebnisse lauten etwa folgendermassen:

1. Die Gefässe des Kaninchenohrs werden durch das Thebain sowohl bei verdünnter- als auch bei konzentrierter Lösung deutlich verengert, wobei aber eine Neigung zur späteren leichten Dilatation beobachtet wird. Diese Vasokonstriktion tritt wahrscheinlich hauptsächlich auf dem Wege der Erregung des Gefässmuskels in die Erscheinung.

2. Das Oxykodeinon, ein Oxydationsprodukt des Thebains, wirkt auf die peripheren Gefässe im Gegensatz zur Muttersubstanz durchaus erweiternd. Die Wirkung ist bei verdünnten Konzentrationen auf Erregung der Vasodilatoren und bei konzentrierteren auf Lähmung des Gefässmuskels zurückzuführen.

3. Dihydroxykodeinon, welches einen hydrierten Körper des vorigen darstellt, bedingt in der Regel eine Vasodilatation, auch wenn dieser in den meisten Fällen eine leichte Vasokonstriktion folgt. Die Wirkungsstärke ist im Allgemeinen bei höheren Konzentration stärker als bei niedrigeren. Bei konzentrierten Lösungen übt es aber

zuweilen nur eine leichte Vasokonstriktion aus. Die Vasodilatation beruht auf der Erregung der vasodilatatorischen Nervenendigungen und die Vasokonstriktion auf der der vasokonstriktorischen. Daraus ersieht man, dass die vasokonstriktorische Wirkung dieses Giftes von der Hydrierung des Oxykodeinons herrührt, da diese bei dem Oxykodeinon fehlt, und dass die neurogene Wirkung um so stärker als die myogene auftritt, wenn das Gift vom Thebain zum Oxykodeinon und vom letzteren zum Eukodal sich verwandelt.

4. Hydrokotarnin bedingt im Allgemeinen eine Vasokonstriktion, die eine myogene ist, aber sie wird bei höheren Konzentrationen von einer Vasodilatation begleitet, und das Gift ruft schliesslich bei sehr starken Konzentrationen infolge der Lähmung des Gefässmuskels nur eine Vasodilatation hervor.

5. Pavinal übt im Allgemeinen eine Vasokonstriktion aus. Die Wirkungsstärke kann nach verschiedenen Konzentrationen nicht klar unterschieden werden, wenn die Konzentration eine bestimmte Grenze überschreitet, so wird sie nicht mehr stärker, sondern im Gegenteil schwächer, um schliesslich in die gefässerweiternde Wirkung überzugehen. Es scheint mir, dass diese Gefässverengung auf der Erregung des Gefässmuskels selbst und die Dilatation auf der Lähmung desselben beruht. Bei der Wirkung des Pavinals tritt also nur die Wirkung seines einen Komponenten, des Hydrokotarnins, in den Vordergrund, obwohl sein anderer Komponent, das Dihydroxykodeinon den Hauptbestandteil bildet; besonders bei verdünnten Lösungen ist die Wirkung des letzteren kaum wahrnehmbar. Bei höheren Konzentrationen dagegen scheinen die beiden Komponenten addierend einzuwirken.

Zu bemerken ist, dass die pharmakologischen Analogen, die alle hinsichtlich der Zentralwirkung ungefähr ähnlich sind und sich nur in geringem Masse in ihrer chemischen Konstruktion unterscheiden, auf die peripheren Gefässe derartig verschiedene Wirkungsbilder zeigen. (Autoreferat).